

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 100 23 699.5  
**Anmeldetag:** 16. Mai 2000  
**Anmelder/Inhaber:** Grünenthal GmbH, Aachen/DE  
**Bezeichnung:** Retardierte Darreichungsform enthaltend  
Tramadolsaccharinat  
**Priorität:** 31.08.1999 DE 299 23 344.8  
31.08.1999 DE 299 23 345.6  
  
**IPC:** A 61 K 31/135

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 7. August 2000  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Seiler

## Retardierte Darreichungsform enthaltend Tramadolsaccharinat

Die vorliegende Erfindung betrifft eine durch einen Überzug retardierte Tramadol-Darreichungsform, die den Wirkstoff Tramadol als Tramadolsaccharinat sowie ggf. weitere Hilfsstoffe enthält.

Das sehr gut wasserlösliche Tramadolhydrochlorid - (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol-Hydrochlorid - wird häufig zur Bekämpfung starker und mittelstarker Schmerzen verwendet.

Die Applikation des Tramadolhydrochlorids in Form retardierter Zubereitungen stellt für diesen Wirkstoff eine Therapieverbesserung dar. Die Retardierung ermöglicht es, auch für diesen Wirkstoff mit einer relativ kurzen Halbwertszeit im Organismus, eine Zubereitung mit lang anhaltender Wirkung zur Verfügung zu stellen und durch gleichmäßige Blutspiegel außerdem Nebenwirkungen zu vermindern sowie die Einhaltung der Dosierungsvorschrift bei den Patienten zu verbessern.

Die Retardierung des Wirkstoffes Tramadolhydrochlorid kann z.B. durch das Überziehen von Tramadolhydrochlorid-haltigen Arzneiformen mit retardierenden Filmüberzügen erreicht werden. Eine Retardierung dieses Wirkstoffes mit Hilfe von Filmüberzügen ist jedoch mit einem relativ hohen Aufwand verbunden, da Filmüberzüge aus wäßrigen Überzugssystemen für solche sehr gut wasserlöslichen Wirkstoffe häufig nur eine unzureichende Diffusionsbarriere darstellen und sich die Permeabilität dieser Filmüberzüge für Tramadolhydrochlorid während der Lagerung meistens ändert (P.B. O'Donnell, J.W. McGinity, „Mechanical Properties of Polymeric Films, Prepared from Aqueous Polymeric Dispersions in Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms“, Drugs and the Pharmaceutical Science Vol. 79, ed. J.W. McGinity, Marcel Decker, New York, Basel, Hong Kong 1997).

Die Herstellung dieser retardierten Tramadolhydrochlorid-Zubereitungen erfordert daher relativ aufwendige Überzugsverfahren mit mehrschichtigen Filmen oder zeitintensive Temperverfahren, wie sie in der US-PS-5,645,858 bzw. in den US-PS 5,580,578, US-PS 5,681,585, US-PS-5,472,712 sowie in K. Bauer, „Coated Pharmaceutical Dosage Forms“, medpharm Scientific Publishers, Stuttgart 1998, B.

Sutter, Dissertation, Universität Düsseldorf, 1987 oder in F.N. Christensen, Proceed. Intern. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mater. 17, 124, 1990 beschrieben sind. Sofern solche Überzüge aus organischen Lösungsmitteln aufgebracht werden, verteuernt die damit verbundene Umwelt- und Lösungsmittelrückstandproblematik zusätzlich die Retardierung von Tramadolhydrochlorid.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand daher darin, eine mit Hilfe eines Überzugs retardierte Darreichungsform des Wirkstoffes Tramadol zur Verfügung zu stellen, die unmittelbar nach ihrer Herstellung ein lagerstabiles Wirkstoff-Freisetzungprofil aufweist, ohne daß aufwendige und kostspielige Überzugsverfahren oder zeit- und daher kostenintensive Temperverfahren erforderlich sind.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung einer mit einem retardierenden Überzug versehenen Darreichungsform gelöst, die den Wirkstoff Tramadol als Tramadolsaccharinat sowie ggf. weitere Hilfsstoffe enthält.

Die erfindungsgemäße, retardierte Darreichungsform zeigt überraschenderweise bereits unmittelbar nach ihrer Herstellung ein lagerstabiles Wirkstoff-Freisetzungprofil, ohne daß eine sich an die übliche Trocknung anschließende Temperung des retardierenden Überzuges erforderlich ist.

Zur Herstellung des Tramadolsaccharinates wird das Tramadol - (1RS,2RS)-2-[(Dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol - und/oder wenigstens ein entsprechendes, vorzugsweise wasserlösliches Salz mit Saccharin und/oder wenigstens einem, vorzugsweise wasserlöslichem Salz des Saccharins umgesetzt. Als Salz des Tramadols wird bevorzugt Tramadolhydrochlorid, als Salz des Saccharins bevorzugt dessen Natrium-, Kalium-, Kalzium- oder Ammoniumsalz, besonders bevorzugt dessen Natriumsalz eingesetzt.

Das Tramadolsaccharinat kann auch *in situ* gebildet werden.

In *situ* Bildung im Sinne der vorliegenden Erfindung bedeutet, daß ein leicht wasserlösliches Salz des Tramadols, vorzugsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform, mit einem wasserlöslichen Salz des Saccharins gemischt, angefeuchtet, gegebenenfalls extrudiert und unter sonstigem Energieeintrag, vorzugsweise unter Druck und/oder Erhitzen formuliert wird.

Zur *in-situ* Bildung des Tramadolsaccharinates kann das Tramadol als wasserlösliches, pharmazeutisch verträgliches Salz, bevorzugt als Tramadolhydrochlorid mit einem wasserlöslichen, pharmazeutisch verträglichen Salz des Saccharins, bevorzugt mit dessen Natrium-, Kalium-, Kalzium- oder Ammoniumsalz, besonders bevorzugt mit dessen Natriumsalz umgesetzt werden.

Die erfindungsgemäße, mit einem retardierenden Überzug versehene Darreichungsform eignet sich bevorzugt zur oralen Applikation.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Tabletten, Kapseln oder Suspensionen vor.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Wirkstoffkristallen oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, oder in einer hydrophilen oder lipophilen Flüssigkeit, vorzugsweise homogen suspendiert, besonders bevorzugt in Form von Säften oder Oraldispersionen, vor. Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Granulaten oder Pellets vorliegt, können diese vorzugsweise eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm aufweisen.

Liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Mikrotabletten vor, können diese bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von 0,5 bis 5 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 3 mm und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 1 bis 2 mm aufweisen.

Liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Wirkstoffkristallen, Mikropartikeln, Mikropellets oder Mikrokapseln vor, so können diese bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von 10 µm bis 1 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 15 µm bis 0,5 mm und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 30 µm bis 200 µm aufweisen.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann außerdem je nach Ausführungsform als weitere Bestandteile die üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffe enthalten.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Tabletten oder Mikrotabletten vorliegt, können diese als weitere Hilfsstoffe vorzugsweise mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Lactose, Stärke und Stärkederivate, Zuckeralkohole, Calciumhydrogenphosphat sowie die üblichen, dem Fachmann bekannten Bindemittel, Fließregulationsmittel, Gleitmittel und gegebenenfalls Sprengmittel enthalten.

Liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Pellets, Granulaten oder Mikropellets vor, können diese als weitere Hilfsstoffe bevorzugt mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Lactose, Stärke und Stärkederivate, Zuckeralkohole, Calciumhydrogenphosphat, Fettalkohole, Ester des Glycerins oder Fettsäureester enthalten.

Liegt die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Mikrokapseln oder Mikropartikeln vor, so können diese je nach Art des zu ihrer Herstellung eingesetzten Verfahrens die üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffe enthalten.

Die Herstellung der verschiedenen Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Darreichungsform kann nach den verschiedenen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Tabletten vorliegt, können diese beispielsweise durch das Verpressen mittels Feucht-, Trocken-, oder Schmelzgranulation hergestellter Granulate oder durch direkte Tablettierung des Tramadolsaccharinates, ggf. mit weitereren Hilfsstoffen hergestellt werden. Des Weiteren können die Tabletten durch Verpressen überzogener Pellets, Wirkstoffkristalle, Mikropartikel oder Mikrokapseln hergestellt werden.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form von Pellets kann durch Extrusion und Spheronisation, durch Aufbaupelletisierung oder durch Direktpelletisierung in einem hochtourigen Mischer oder in der Rotorwirbelschicht hergestellt werden. Besonders bevorzugt ist die Herstellung der Pellets durch Extrusion feuchter Massen und anschließender Spheronisation.

Die Herstellung von Mikrokapseln erfolgt nach üblichen Mikroverkapselungsverfahren, wie z.B. durch Sprühtrocknung, Sprüherstarrung oder Koazervation.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform basiert der retardierende Überzug vorzugsweise auf einem wasserunlöslichen, gegebenenfalls modifizierten natürlichen und/oder synthetischen Polymeren oder auf einem natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Wachs oder auf einem Fett oder einem Fettalkohol oder auf einem Gemisch aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Komponenten.

Als wasserunlösliche Polymere werden zur Herstellung des retardierenden Überzugs der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorzugsweise Poly(meth)acrylate, besonders bevorzugt Poly(C<sub>1-4</sub>)-Alkyl(meth)acrylate, Poly(C<sub>1-4</sub>)-dialkylamino-(C<sub>1-4</sub>)alkyl(meth)acrylate und/oder deren Copolymeren, ganz besonders bevorzugt Polyethylacrylatmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 2 : 1 (Eudragit NE30D<sup>®</sup>), Polyethylacrylatmethacrylat-trimethylammonioethylmethacrylatchlorid-

Copolymere mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 : 0,1 (Eudragit RS30D®),

Polyethylacrylatmethylmethacrylattrimethylammonioethylmethacrylatechlorid-

Copolymere mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 : 0,2 (Eudragit RL30D®) oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Polymeren eingesetzt. Diese Überzugsmaterialien sind als 30 Gew.-%-ige wässrige Latexdispersionen am Markt erhältlich.

Ebenfalls bevorzugt können als wasserunlösliche Polymere zur Herstellung des retardierenden Überzugs der erfindungsgemäßen Darreichungsform Polyvinylacetate ggf. in Kombination mit weiteren Hilfstoffen eingesetzt werden. Diese sind als wässrige Dispersion enthaltend 27 Gew.-% Polyvinylacetat, 2,5 Gew.-% Povidon und 0,3 Gew.-% Natriumlaurylsulfat (Kollicoat SR 30 D®) am Markt erhältlich.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weisen die retardierenden Überzüge der erfindungsgemäßen Darreichungsform als wasserunlösliche Polymere Cellulosederivate, vorzugsweise Alkylcellulose wie z.B. Ethylcellulose oder Celluloseester, wie z.B. Celluloseacetat auf. Die Überzüge aus Ethylcellulose oder Celluloseacetat werden bevorzugt aus wässriger Pseudolatexdispersion aufgebracht. Wässrige Ethylcellulose-Pseudolatexdispersionen werden als 30 Gew.-%-ige Dispersion (Aquacoat®) oder als 25 Gew.-%-ige Dispersion (Surelease®) am Markt geführt.

Als natürliche, halbsynthetische oder synthetische Wachse, Fette bzw. Fettalkohole kann der retardierende Überzug der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorzugsweise Carnaubawachs, Bienenwachs, Glycerinmonostearat, Glycerinmonobehenat (Compritol ATO888®), Glycerinditripalmitostearat (Precirol ATO5®), mikrokristallines Wachs, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol oder Gemische aus wenigstens zwei dieser Komponenten enthalten.

Sofern der retardierende Überzug auf einem wasserunlöslichen, gegebenenfalls modifizierten natürlichen und/oder synthetischen Polymeren basiert, kann dieser neben dem entsprechendem Polymer einen üblichen, dem Fachmann bekannten, physiologisch verträglichen Weichmacher aufweisen.

Geeignete Weichmacher sind beispielsweise lipophile Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C<sub>6</sub>-C<sub>40</sub> und einem aliphatischen Alkohol mit C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, wie z.B. Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Dibutylsebacat oder Diethylsebacat, hydrophile oder lipophile Ester der Zitronensäure, wie z.B. Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat oder Acetyltriethylcitrat, Polyethylenglycole, Propylenglycol, Ester des Glycerins, wie z.B. Triacetin, Myvacet<sup>®</sup> (acetylierte Mono- und Diglyceride, C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> bis C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>O<sub>7</sub>), mittelkettige Triglyceride (Miglyol<sup>®</sup>), Ölsäure oder Gemische aus wenigstens zwei der genannten Weichmacher.

Vorzugsweise enthält der retardierende Überzug der erfindungsgemäßen Darreichungsform den/die Weichmacher in Mengen von 5 bis 50 Gew-%., besonders bevorzugt 10 bis 40 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew-%,

bezogen auf die Menge an des/der eingesetzten Polymer(en). In Einzelfällen, beispielsweise für Celluloseacetat können auch höhere Mengen an Weichmachern, vorzugsweise bis zu 110 Gew.-% eingesetzt werden.

Des Weiteren kann der retardierende Überzug weitere übliche, dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe, wie z.B. Gleitmittel, vorzugsweise Talkum oder Glycerinmonostearat, Farbpigmente, vorzugsweise Eisenoxide oder Titandioxid, oder Tenside, wie z.B. Tween 80<sup>®</sup> aufweisen.

Das unmittelbar nach der Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform erhaltene Freisetzungprofil von Tramadol kann durch die üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden, wie z.B. durch die Dicke des Überzugs oder durch den Einsatz weiterer Hilfsstoffe als Bestandteile des Überzugs eingestellt werden. Geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise hydrophile oder pH-abhängige Porenbildner, wie z.B. Natrium-Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Lactose, Polyethylenglykol oder Mannitol oder wasserlösliche Polymere, wie z.B. Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulosen, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

Der retardierende Überzug kann auch unlösliche bzw. lipophile Hilfsstoffe, wie z.B. alkylisiertes Siliciumdioxid, das z.B. als Aerosil R972® am Markt geführt wird, oder Magnesiumstearat zur weiteren Verstärkung der Retardierung enthalten.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Freisetzung des Tramadolsaccharinates kann zusätzlich auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich pH-abhängig auflöst. Durch diesen Überzug kann erreicht werden, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform den Magentrakt unaufgelöst passiert und das Tramadolsaccharinat erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

Der magensaftresistente Überzug besteht vorzugsweise aus

- Polymethacrylsäuremethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L®),
- Polymethacrylsäuremethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 (Eudragit S®),
- Polymethacrylsäureethylacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1: 1 (Eudragit L30D-55®)
- Polymethacrylsäuremethacrylatmethacrylat mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 7 : 3 : 1 (Eudragit FS®), Schellack
- Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinate, Celluloseacetatphthalate oder einer Mischung aus wenigstens zwei dieser Komponenten, die ggf. auch in Kombination mit den vorstehend genannten wasserunlöslichen Poly(meth)acrylaten, vorzugsweise in Kombination mit Eudragit NE30D® und/oder Eudragit RL30D® und/oder Eudragit RS30D® eingesetzt werden können.

Die Überzüge der erfindungsgemäßen Darreichungsform können nach den üblichen, für den jeweiligen Überzug geeigneten, dem Fachmann bekannten Verfahren, wie z.B. durch Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden. Die Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen können in Form von wässrigen oder organischen Lösungen oder Dispersionen eingesetzt werden. Dabei werden wässrige Lösungen oder Dispersionen bevorzugt eingesetzt. Als organische Lösungsmittel oder Dispersionsmittel können Alkohole, beispielsweise Ethanol oder Isopropanol,

Ketone, wie z.B. Aceton, Ester, beispielsweise Ethylacetat, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Dichlormethan verwendet werden, wobei Alkohole und Ketone bevorzugt eingesetzt werden. Es ist auch möglich Mischungen aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Lösungsmittel einzusetzen. Diese Verfahren sind aus dem Stande der Technik, z.B. H. Sucker, Georg Thieme Verlag, 1991, Seiten 347 ff. bekannt. Sie werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten somit als Teil der Offenbarung.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform in multipartikulärer Form vorliegt, wird der retardierende Überzug vorzugsweise aufgebracht, indem man die multipartikulären Formen enthaltend das Tramadolsaccharinat nach ihrer Herstellung mit den jeweiligen Polymeren und ggf. weiteren Hilfsstoffen aus wässrigen und/oder organischen Medien, vorzugsweise aus wässrigen Medien, mit Hilfe des Wirbelschichtverfahrens überzieht und den Überzug vorzugsweise gleichzeitig bei üblichen Temperaturen in der Wirbelschicht trocknet, vorzugsweise ohne den Überzug zu tempern. Vorzugsweise erfolgt die Trocknung des Überzuges für Poly(meth)acrylatüberzüge bei einer Zulufttemperatur im Bereich von 30 bis 50 °C, besonders bevorzugt im Bereich von 35 bis 45 °C.

Für Überzüge auf Cellulosebasis, wie z.B. Ethylcellulose oder Celluloseacetat erfolgt die Trocknung bevorzugt bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 80 °C, besonders bevorzugt im Bereich von 55 bis 65 °C.

Wachsüberzüge können durch Schmelzüberziehen in der Wirbelschicht aufgebracht werden und bei Temperaturen unterhalb des jeweiligen Schmelzbereiches nach dem Überziehen zur vollständigen Verfestigung abgekühlt werden. Das Aufbringen von Wachsüberzügen kann auch durch Aufsprühen von deren Lösungen in organischen Lösungsmitteln erfolgen.

Zur weiteren Modifizierung des Wirkstoff-Freisetzungprofil kann die erfindungsgemäße, retardierte Darreichungsform das Tramadolsaccharinat auch in einer retardierenden Matrix, vorzugsweise gleichmäßig verteilt, enthalten.

Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

Ebenfalls bevorzugt sind Matrixmaterialien aus hydrophoben Materialien, wie hydrophobe Polymere, Wachse, Fette, langkettigen Fettsäuren, Fettalkohole oder entsprechenden Ester oder Ether oder deren Gemische. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub>-Fettsäuren und/oder C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub>-Fettalkohole und/oder Wachse oder deren Gemische eingesetzt.

Es ist auch möglich, Mischungen der genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als retardierendes Matrixmaterial einzusetzen.

Die Herstellung der retardierenden Matrix kann nach den üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform den Wirkstoff Tramadol neben seiner retardierten Form auch in seiner unretardierten Form. Durch Kombination mit dem sofort freigesetzten Wirkstoff läßt sich eine hohe Initialdosis zur schnellen Schmerzlinderung erzielen. Die langsame Freisetzung aus der retardierten Form verhindert dann ein Abklingen der analgetischen Wirkung.

Die an den Patienten zu verabreichende Menge des Tramadols variiert z.B. in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Indikation sowie dem Schweregrad der Schmerzen bzw. der Erkrankung. Vorzugsweise wird die zu verabreichende Menge des Tramadols sowie dessen Freisetzung so eingestellt, daß eine Applikation höchstens zweimal, vorzugsweise nur einmal täglich erfolgen muß.

Bei einer einmaligen Applikation pro Tag enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform bevorzugt 10 bis 1200 mg, besonders bevorzugt 20 bis 1000 mg und ganz besonders bevorzugt 100 bis 800 mg Tramadol.

Bei einer zweimaligen Applikation pro Tag enthält die erfindungsgemäße Darreichungsform vorzugsweise 5 bis 600 mg, besonders bevorzugt 10 bis 500 mg und ganz besonders bevorzugt 50 bis 400 mg Tramadol.

Vorzugsweise können die erfindungsgemäßen Darreichungsformen zur Bekämpfung von/Behandlung bei Schmerzen und/oder Harninkontinenz und/oder Husten und/oder inflammatorischen Reaktionen und/oder allergischen Reaktionen und/oder Depressionen und/oder Drogenmißbrauch und/oder Alkoholmißbrauch und/oder Gastritis und/oder Diarrhoe und/oder cardiovaskulären Erkrankungen und/oder Atemwegserkrankungen und/oder seelischen Erkrankungen und/oder Epilepsie, besonders bevorzugt zur Bekämpfung von/Behandlung bei Schmerzen und/oder Harninkontinenz und/oder Husten eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform hat den Vorteil, daß sie bereits unmittelbar nach ihrer Herstellung ein lagerstabiles Wirkstoff-Freisetzungprofil aufweist, ohne daß eine sich an die übliche Trocknung anschließende Temperung oder ein aufwendiges Überzugsverfahren erforderlich ist. Dies ermöglicht es, die Zeit und damit auch die Kosten für die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsform zu verringern.

Darüber hinaus erfolgt die Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol aus der erfindungsgemäßen, mit einem aus wäßrigem Medium aufgetragenen, retardierenden Überzug versehenen Darreichungsform weit stärker retardiert als aus durch einen retardierenden Überzug retardierten Darreichungsformen, die den Wirkstoff Tramadol in Form des Tramadolhydrochlorids enthalten. Das Aufbringen des retardierenden Überzuges aus wäßrigem Medium hat weiterhin den Vorteil, daß eine aufwendige Rückgewinnung der organischen Lösemittel nicht erforderlich ist, und daß die erfindungsgemäßen Darreichungsformen keine Lösemittelrückstände mehr enthalten.

Desweiteren zeichnen sich die erfindungsgemäßen Darreichungsformen dadurch aus, daß die Freisetzung des Wirkstoffes Tramadol aus den erfindungsgemäßen Darreichungsformen durch eine Variation der Freisetzungsbedingungen im üblichen Rahmen, wie z.B. durch die Ionenkonzentrationen der Puffer, durch die Anwesenheit von oberflächenaktiven Substanzen oder durch unterschiedliche mechanische Belastung nicht beeinflußt wird.

Die Freisetzungsprofile der erfindungsgemäßen Darreichungsformen wurde wie folgt bestimmt:

Die erfindungsgemäße Darreichungsform wurde in der Körbchenapparatur oder der Blattrührerapparatur des Pharm. Eur. bei einer Temperatur des

Freisetzungsmediums von  $37 \pm 0,5$  °C bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 100 Umdrehungen pro Minute bzw. 50 Umdrehungen pro Minute im Falle der Blattrührerapparatur 2 Stunden lang in 600 ml künstlichem Magensaft bei pH 1,2 geprüft. Anschließend wurde die Darreichungsform weitere 8 Stunden lang in 900 ml künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft. Die jeweils zu einem Zeitpunkt freigesetzte Menge an Tramadolsaccharinat wurde mittels HPLC bestimmt. Die dargestellten Werte sind die Mittelwerte aus jeweils 3 Proben.

Im folgenden wird die Erfindung anhand der Beispiele 1 bis 11 erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

**Beispiele:**

**Beispiel 1:**

**Herstellung der Pellets:**

2500 g Tramadolsaccharinat und 2500 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105®, FMC) werden für 10 Minuten in einem Diosna P25 Schnellmischer gemischt und anschließend mit 3300 g demineralisiertem Wasser für 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat in Chargen von 2,7 kg im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 Umdrehungen pro Minute (UPM) spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt über 90%.

**Aufbringen des Überzuges:**

3 kg dieser Pellets (800 - 1250 µm) werden in der Wirbelschicht (Hüttlin HKC05) mit einer wässrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 16 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 13 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

**Wässrige Dispersion für 3 kg Pellets:**

|  |          |
|--|----------|
| Eudragit RS 30 D®                        | 1049,0 g |
| Eudragit RL 30 D®                        | 296,0 g  |
| Triethylcitrat                           | 80,7 g   |
| Glycerinmonostearat                      | 20,2 g   |
| Tween 80®                                | 1,9 g    |
| <u>Demineralisiertes Wasser 1074,2 g</u> |          |
| Gesamt:                                  | 2522,0 g |

345 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Wirkstoffmenge von 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 1 sowie in Figur 3 wiedergegeben.

**Tabelle 1:**

| Zeit (min) | Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff |
|------------|---|
| 0          | 0   |
| 60         | 11  |
| 120        | 32  |
| 180        | 46  |
| 240        | 57  |
| 300        | 67  |
| 360        | 76  |
| 480        | 93  |
| 600        | 105   |

Des Weiteren wurde die Wirkstofffreisetzung aus den so hergestellten, mit Retardüberzug versehenen Pellets in Freisetzungsmethoden unterschiedlicher Zusammensetzung gemäß der nachstehenden Tabelle 2 geprüft:

**Tabelle 2:**

|    |   |
|----|---|
| a) | 2 Stunden Magensaft bei pH 1,2 und 10 Stunden Darmsaft bei pH 7,2                             |
| b) | 10 Stunden Magensaft bei pH 1,2   |
| c) | 10 Stunden Darmsaft bei pH 6,0  |
| d) | 10 Stunden Darmsaft bei pH 7,2  |
| e) | 2 Stunden Magensaft bei pH 1,2 und 10 Stunden Darmsaft bei pH 7,2 mit jeweils 0,1 % Tween 80® |

- Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Figur 1 dargestellt. Wie aus Figur 1 ersichtlich ist, wird das Freisetzungprofil der mit einem Retardüberzug versehenen Tramadolsaccharinat-Pellets durch die unterschiedliche Zusammensetzung des Freisetzungsmediums kaum beeinflußt. Weder der pH – Wert noch die Ionenstärke noch die Anwesenheit von oberflächenaktiven Substanzen beeinflussen das Freisetzungprofil der mit einem Retardüberzug versehenen Pellets.

**Vergleichsbeispiel 1:**

Herstellung der Pellets enthaltend Tramadolhydrochlorid:

- 275 g Tramadolhydrochlorid, 75 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105®, FMC) und 150 g niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (1-HPC LH31®) werden 10 Minuten in einem Kenwood Chef Planetenmischer gemischt und anschließend mit 250 g demineralisiertem Wasser 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 UPM spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt über 90%.

Aufbringen des Überzuges:

320 g dieser Pellets (800 - 1250  $\mu\text{m}$ ) wurden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Streamer 1) mit einer wässrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 32°C bis zu einer Gewichtszunahme von 25 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 16 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

Wässrige Dispersion für 320 g Pellets:

|                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| Eudragit RS 30 D®               | 152,8 g        |
| Eudragit RL 30 D®               | 13,9 g         |
| Triethylcitrat                  | 15,0 g         |
| Talkum                          | 15,0 g         |
| <u>Demineralisiertes Wasser</u> | <u>203,3 g</u> |
| Gesamt:                         | 400,0 g        |

228 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sowie der für die erfindungsgemäßen Pellets gemäß Beispiel 1 sind in Figur 4 wiedergegeben.

Wie aus Figur 4 ersichtlich ist, zeigen die mit einem Retardüberzug versehenen Tramadolsaccharinat-Pellets eine Wirkstofffreisetzung über 10 Stunden, während die mit einem Retardüberzug versehenen Tramadolhydrochlorid-Pellets trotz des dickeren Polymerüberzugs und der weniger permeablen Polymerzusammensetzung des Überzuges nach einer kurzen Verzögerungszeit den Wirkstoff nahezu vollständig bereits innerhalb von 4 Stunden freisetzen.

Weiterhin wurde die intrinsische Wirkstoff-Freisetzung des Wirkstoffes Tramadolhydrochlorid bzw. Tramadolsaccharinat bestimmt.

Die Bestimmung der intrinsischen Wirkstofffreisetzung erfolgt sowohl für Tramadolhydrochlorid als auch für Tramadolsaccharinat in demineralisiertem Wasser ( $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) entsprechend der Methode "<1087> intrinsic dissolution" veröffentlicht in USP 24-NF19 first supplement (S. 2706 f). Für jeden der beiden Wirkstoffe wird die intrinsische Freisetzung aus der Steigung der kumulativen Wirkstofffreisetzung bis einschließlich des Zeitpunktes, an dem 10% des Preßlings freigesetzt worden sind, berechnet und als Freisetzungsraten in  $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$  dargestellt.

Intrinsische Freisetzung in Wasser:

Tramadolhydrochlorid:  $21 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$   
Tramadolsaccharinat:  $2 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$

Der Unterschied in der intrinsischen Wirkstoff-Freisetzung zeigt deutlich, daß Tramadolsaccharinat wesentlich langsamer aus Arzneiformen freigesetzt wird als Tramadolhydrochlorid und deshalb auch langsamer durch Diffusionsbarrieren permeiert.

### Beispiel 2:

Herstellung der Pellets:

505 g Tramadolsaccharinat und 505 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105®, FMC) werden für 10 Minuten im Kennwood Chef Planetenmischer gemischt und anschließend mit 630 g demineralisiertem Wasser 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 UPM spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei  $50^{\circ}\text{C}$  im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250  $\mu\text{m}$  beträgt über 90%.

### Aufbringen des Überzuges:

200 g dieser Pellets (800 - 1250  $\mu\text{m}$ ) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 27 Gew-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzug entspricht einem Polymerauftrag von 21 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

### Wäßrige Dispersion für 200 g Pellets:

|                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| Eudragit RS 30 D®               | 108,6 g        |
| Eudragit RL 30 D®               | 30,6 g         |
| Triethylcitrat                  | 8,3 g          |
| Glycerinmonostearat             | 2,1 g          |
| Tween 80®                       | 0,2 g          |
| <u>Demineralisiertes Wasser</u> | <u>111,2 g</u> |
| Gesamt:                         | 261,0 g        |

379 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Wirkstoffmenge von 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der obenstehend beschriebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 3 sowie in Figur 3 wiedergegeben. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 10 Stunden in künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft.

**Tabelle 3:**

| Zeit (min) | Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff |
|------------|---|
| 0          | 0   |
| 60         | 3   |
| 120        | 14  |
| 180        | 26  |
| 240        | 35  |
| 300        | 46  |
| 360        | 56  |
| 480        | 74  |
| 600        | 91  |
| 720        | 100   |

**Beispiel 3:****Herstellung der Pellets:**

505 g Tramadolsaccharinat und 505 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105<sup>®</sup>, FMC) werden für 10 Minuten im Kennwood Chef Planetenmischer gemischt und anschließend mit 630 g demineralisiertem Wasser 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 UPM spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt über 90%.

Aufbringen des Überzuges:

200 g dieser Pellets (800 - 1250  $\mu\text{m}$ ) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 21 Gew-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 14 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden entweder direkt nach dem Überziehen und dem üblichen Trocknen bzw. nach einer Temperung bei 40°C über 15 Stunden im Trockenschrank der Freisetzungsprüfung unterzogen.

Wäßrige Dispersion für 200 g Pellets:

|                                 |               |
|---------------------------------|---------------|
| Eudragit RS 30 D®               | 80,0 g        |
| Eudragit RL 30 D®               | 20,0 g        |
| Triethylcitrat                  | 6,0 g         |
| Talkum                          | 6,0 g         |
| <u>Demineralisiertes Wasser</u> | <u>88,0 g</u> |
| Gesamt:                         | 200,0 g       |

361 mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Wirkstoffmenge von 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Die jeweiligen Freisetzungsprofile wurden gemäß der obenstehend beschriebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und sind in der nachfolgenden Tabelle 4 sowie für die ungetemperten Pellets in Figur 3 wiedergegeben.

**Tabelle 4:**

| Zeit (min) | Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff<br><b>ohne Tempern</b> | Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff<br><b>15 h Temperung bei 40°C</b> |
|------------|--|---|
| 0          | 0  | 0   |
| 60         | 16   | 15  |
| 120        | 29   | 27  |
| 180        | 37   | 34  |
| 240        | 45   | 41  |
| 360        | 63   | 57  |
| 480        | 79   | 73  |
| 600        | 92   | 87  |

Die Unterschiede zwischen den Werten für die Wirkstoff-Freisetzung ohne und mit Temperung von circa 5% entsprechen der üblichen Streuung der Meßwerte. Die Temperung nach dem Aufbringen des Überzuges ist daher ohne Einfluß auf das Freisetzungsprofil.

**Beispiel 4:****Herstellung der Pellets:**

252,5 g Tramadolsaccharinat und 252,5 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105®, FMC) werden für 10 Minuten in einem Kennwood Chef Planetenmischer gemischt und anschließend mit 338,0 g demineralisiertem Wasser für 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 UPM spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt über 90%.

Aufbringen des Überzuges:

170 g dieser Pellets (800 - 1250  $\mu\text{m}$ ) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachfolgenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 28% Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 20% Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

Wäßrige Dispersion für 170 g Pellets:

|                                 |               |
|---------------------------------|---------------|
| Eudragit RS 30 D®               | 68,1 g        |
| Eudragit RL 30 D®               | 45,4 g        |
| Triethylcitrat                  | 6,8 g         |
| Talkum                          | 6,8 g         |
| <u>Demineralisiertes Wasser</u> | <u>99,9 g</u> |
| Gesamt:                         | 227,0 g       |

381 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Wirkstoffmenge von 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 5 sowie in Figur 3 wiedergegeben. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 6 Stunden in künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft.

**Tabelle 5:**

| Zeit (min) | Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff |
|------------|---|
| 0          | 0   |
| 30         | 4   |
| 120        | 62  |
| 240        | 94  |
| 300        | 99  |
| 480        | 100   |

**Beispiel 5:****Herstellung der Pellets:**

505,0 g Tramadolsaccharinat und 505,0 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105<sup>®</sup>, FMC) werden 10 Minuten lang in einem Kennwood Chef Planetenmischer gemischt und anschließend mit 630,0 g demineralisiertem Wasser 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 UPM spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt über 90%.

**Aufbringen des Überzuges:**

200 g dieser Pellets (800 - 1250 µm) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wässrigen Dispersion der nachfolgenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 20% Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 16% Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der

Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

Wäßrige Dispersion für 200 g Pellets:

|                                 |               |
|---------------------------------|---------------|
| Eudragit RS 30 D®               | 106,1 g       |
| Triethylcitrat                  | 6,4 g         |
| Glycerinmonostearat             | 1,6 g         |
| Tween 80®                       | 0,2 g         |
| <u>Demineralisiertes Wasser</u> | <u>84,7 g</u> |
| Gesamt:                         | 199,0 g       |

358 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Wirkstoffmenge von 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungsprofil wurde nach der obenstehend angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 6 sowie in Figur 3 wiedergegeben. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 14 Stunden in künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft.

**Tabelle 6:**

| Zeit (min) | Freigesetztes<br>Tramadolsaccharinat in %<br>der Gesamtdosis an<br>Wirkstoff |
|------------|--|
| 0          | 0  |
| 60         | 0  |
| 120        | 0  |
| 180        | 0  |
| 240        | 2  |
| 300        | 3  |
| 360        | 5  |
| 420        | 7  |
| 480        | 8  |
| 600        | 10   |
| 720        | 12   |
| 840        | 14   |
| 960        | 15   |

**Beispiel 6:**

Untersuchung der Lagerstabilität von mit einem Retardüberzug versehenen Tramadolsaccharinat-Pellets:

Die gemäß Beispiel 1 hergestellten mit einem Retardüberzug versehenen Pellets wurden jeweils in geschlossenen Gläsern für 1 Woche bzw. für 2 Wochen entweder bei 30 °C und 70 % relativer Luftfeuchtigkeit, bei 40 °C trocken oder bei 40°C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit gelagert und jeweils das Freisetzungsprofil gemäß der obenstehend beschriebenen Methode nach der Lagerung bestimmt. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 10 Stunden in künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft.

Die Ergebnisse dieser jeweiligen Untersuchungen sind in Figur 2 dargestellt.

Wie aus Figur 2 ersichtlich ist, zeigt die Lagerung bei 30°C und 70 % relativer Luftfeuchtigkeit sowie bei 40°C trocken keinerlei Einfluß auf das Wirkstoff-Freisetzungprofil. Auch nach Lagerung bei 40 °C und 75 % relativer Luftfeuchtigkeit kommt es lediglich zu einer geringfügigen Verlangsamung der Freisetzung aus den zum Teil verklebten Pellets.

### **Beispiel 7:**

Herstellung der Pellets:

250 g Tramadolsaccharinat und 250 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 105®) werden 10 Minuten in einem Kennwood Chef Planetenmischer gemischt und anschließend mit der 443 g demineralisiertem Wasser 10 Minuten granuliert. Das feuchte Granulat wird im NICA E140 Extruder mit einer 1,0 x 2,0 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das feuchte Extrudat anschließend im NICA Spheronizer 15 Minuten bei 800 UPM spheronisiert. Die Pellets werden anschließend über Nacht bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Die Ausbeute an Pellets mit einer Partikelgröße im Bereich von 800 bis 1250 µm beträgt über 90%.

Aufbringen des Überzuges:

170 g dieser Pellets (800 - 1250 µm) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 35 bis 40°C bis zu einer Gewichtszunahme von 5 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Die überzogenen Pellets werden anschließend zwei Stunden bei 60°C im Trockenschrank getrocknet.

Wäßrige Dispersion für 170 g Pellets:

|                       |               |
|-----------------------|---------------|
| Surelease E-7-7050® * | 34,0 g        |
| <u>Dem. Wasser</u>    | <u>23,0 g</u> |
| Gesamt:               | 57,0 g        |

\* 25%ige wäßrige Ethylcellulosepseudolatexdispersion. Die handelsübliche Fertigdispersion enthält Dibutylsebacat als Weichmacher und Siliciumdioxid als Gleitmittel.

313 mg mit Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Dosierung von 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungsprofil wurde nach der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 7 sowie in Figur 3 wiedergegeben.

**Tabelle 7:**

| Zeit (min) | Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff |
|------------|---|
| 0          | 0   |
| 30         | 15  |
| 120        | 58  |
| 240        | 69  |
| 300        | 71  |
| 480        | 76  |
| 600        | 79  |

**Beispiel 8:**

Herstellung von Tabletten:

Zusammensetzung pro Tablette:

|                     |        |
|---------------------|--------|
| Tramadolsaccharinat | 149 mg |
| Cellactose          | 146 mg |
| Magnesiumstearat    | 3 mg   |

Die Cellactose und das Magnesiumstearat werden gesiebt und anschließend mit dem Tramadolsaccharinat 10 Minuten in einem Freifallmischer (Bohle, LM 40) homogen gemischt. Dieses Gemisch wird auf einer Korsch EK0 Exzenterpresse mit einem Stempelwerkzeug zu 10 mm großen Draggee-gewölbten Tabletten mit einer Höhe von ca. 5 mm und einem Wölbungsradius von 8 mm verpreßt.

Aufbringen des Überzuges:

2000 dieser Tabletten werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wässrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 6,5 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangstablette) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 5,0 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangstablette). Die überzogenen Tabletten werden 10 Minuten bei 40°C im Trockenschrank getrocknet.

Wäßrige Dispersion für 2000 Tabletten:

|  |                      |
|--|----------------------|
| Eudragit RS 30 D®                      | 69,7 g               |
| Eudragit RL 30 D®                      | 29,8 g               |
| Triethylcitrat                         | 6,0 g                |
| Glycerinmonostearat                    | 1,5 g                |
| Tween 80®                              | 0,1 g                |
| <b><u>Demineralisiertes Wasser</u></b> | <b><u>92,4 g</u></b> |
| Gesamt:                                | 199,5 g              |

Das Freisetzungsprofil wurde nach der obenstehend angegebenen Methode in der Blattrührapparatur bestimmt und ist in der untenstehenden Tabelle 8 wiedergegeben.

**Vergleichsbeispiel 2:**

Herstellung von Tabletten:

Zusammensetzung pro Tablette:

|                      |        |
|----------------------|--------|
| Tramadolhydrochlorid | 100 mg |
| Cellactose           | 98 mg  |
| Magnesiumstearat     | 2 mg   |

Die Cellactose und das Magnesiumstearat werden gesiebt und anschließend mit dem Tramadolsaccharinat 10 Minuten in einem Freifallmischer (Bohle, LM 40) homogen gemischt. Dieses Gemisch wird auf einer Korsch EK0 Exzenterpresse mit einem Stempelwerkzeug zu 9 mm großen Draggee-gewölbten Tabletten mit einer Höhe von ca. 5 mm und einem Wölbungsradius von 8 mm verpreßt.

Aufbringen des Überzuges:

2000 dieser Tabletten werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 6,5 Gew.-%

(bezogen auf das Gewicht der Ausgangstablette) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 5,0 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangstablette). Die überzogenen Tabletten werden 10 Minuten bei 40°C im Trockenschrank getrocknet.

Wäßrige Dispersion für 2985 Tabletten:

|                                 |               |
|---------------------------------|---------------|
| Eudragit RS 30 D®               | 69,7 g        |
| Eudragit RL 30 D®               | 29,8 g        |
| Triethylcitrat                  | 6,0 g         |
| Glycerinmonostearat             | 1,5 g         |
| Tween 80®                       | 0,1 g         |
| <u>Demineralisiertes Wasser</u> | <u>92,4 g</u> |
| Gesamt:                         | 199,5 g       |

Das Freisetzungsprofil wurde nach der obenstehend angegebenen Methode in der Blattrührapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 8 wiedergegeben.

**Tabelle 8:**

| Zeit (min) | Freigesetztes<br>Tramadolsaccharinat in %<br>der Gesamtdosis an<br>Wirkstoff | Freigesetztes<br>Tramadolhydrochlorid in %<br>der Gesamtdosis an<br>Wirkstoff |
|------------|--|---|
| 0          | 0  | 0   |
| 30         | 1  | 2   |
| 240        | 9  | 91  |
| 480        | 17   | 96  |
| 720        | 25   | 98  |

Während der Wirkstoff Tramadolhydrochlorid aus den überzogenen Tabletten innerhalb von 4 Stunden bereits zu > 90 % freigesetzt wird, erfolgt die Freisetzung des Tramadolsaccharinates aus den überzogenen Tabletten wesentlich langsamer und mit konstanter Freisetzungsr率e, wobei nach 12 Stunden erst 25 % der Gesamtdosis freigesetzt werden.

Auch hierbei zeigt sich deutlich, daß die langsamere Lsungsgeschwindigkeit des Tramadolsaccharinates bei identischen Diffusionsbarrieren zu einer stärkeren Retardierung führt als bei Tramadolhydrochlorid und im Gegensatz zu diesem bereits bei niedrigeren Filmschichtdicken zu einer Freisetzungskinetik 0. Ordnung fhrt.

### **Beispiel 9:**

Herstellung der Pellets:

500 g Tramadolhydrochlorid, 345 g Natriumsaccharinat und 845 g mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101®) werden 10 Minuten gemischt und anschließend mit einer zur Granulation ausreichenden Menge demineralisiertem Wasser 10 Minuten granuliert. Nach der Granulation wird das Granulat mit einem Nica E140 Extruder mit einer 0,8 x 1,6 mm Extrusionsmatrize extrudiert und das Extrudat erneut mit einer ausreichenden Menge an Wasser granuliert, so daß eine plastische Masse entsteht. Diese wird nochmals extrudiert. Das feuchte Extrudat wird im Nica Spheroniser Typ S450 spheronisiert. Nach der Trocknung der Pellets im Trockenschrank werden diese klassiert, wobei > 90% der Pellets eine Gre im Bereich von 0,63 bis 1,0 mm aufweisen.

Aufbringen der Überzüge:

1000 g dieser Pellets werden in der Wirbelschicht (Httlin HKC05) bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30°C bis zu einer Gewichtszunahme von 20 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung überzogen. Dieser berzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 16 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der

Ausgangspellets). Die Pellets werden anschließend 10 Minuten in der Wirbelschicht bei 45°C getrocknet.

Wäßrige Dispersion für 1000 g Pellets:

|                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| Eudragit RS30D®                 | 499,5 g        |
| Eudragit RL30D®                 | 166,5 g        |
| Triethylcitrat                  | 40,0 g         |
| Glycerinmonostearat             | 10,0 g         |
| Tween 80®                       | 1,1 g          |
| <u>Demineralisiertes Wasser</u> | <u>612,9 g</u> |
| Gesamt:                         | 1330 g         |

Abfüllung der überzogenen Pellets in Kapseln:

406 mg der mit einem Retardüberzug versehenen Pellets (entsprechend einem Wirkstoffgehalt von 100 mg Tramadolhydrochlorid) werden auf einer Zanasi E6 Steckkapselmaschine in Hartgelatinekapseln der Größe 0 gefüllt.

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 9 und in Figur 3 wiedergegeben. Abweichend von den obenstehend beschriebenen Bedingungen wurden die überzogenen Pellets 10 Stunden in künstlichem Darmsaft bei pH 7,2 geprüft.

**Tabelle 9:**

| Zeit<br>in min | Freigesetztes<br>Tramadolsaccharinat in %<br>der Gesamtdosis an<br>Wirkstoff |
|----------------|--|
| 0              | 0  |
| 60             | 7  |
| 120            | 22   |
| 240            | 53   |
| 480            | 91   |
| 600            | 99   |
| 720            | 100  |

**Beispiel 10:**

Die Herstellung der Pellets erfolgt gemäß Beispiel 4.

400 g dieser Pellets (800 - 1250  $\mu\text{m}$ ) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wäßrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 26 bis 30 °C bis zu einer Gewichtszunahme von 25 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 20 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden 10 Minuten bei 40°C in der Wirbelschichtapparatur getrocknet.

Wäßrige Dispersion für 400 g Pellets:

Eudragit RS 30 D® 200,0 g

Eudragit RL 30 D® 66,7 g

Triethylcitrat 16,0 g

Glycerinmonostearat 4,0 g

Tween 80® 0,5 g

Demineralisiertes Wasser 212,8 g

Gesamt: 500,0 g

373 mg mit einem Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg

Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Dosierung von 100 mg

Tramadolhydrochlorid.

Herstellung von Tabletten:

Zusammensetzung pro Tablette:

überzogene Pellets 373 mg

Kollidon CL® 22,4 mg

Avicel PH101® 142,0 mg

Magnesiumstearat 2,6 mg

Gesamt: 540 mg

Die mit einem Retardüberzug versehenen Pellets werden 5 Minuten in einem Freifallmischer (Bohle, LM 40) mit Kollidon CL® (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon) gemischt und anschließend weitere 10 Minuten mit mikrokristalliner Cellulose (Avicel PH 101®) und Magnesiumstearat vermischt. Diese Mischung wird auf einer Tablettenrundläuferpresse (Fette, P1200) zu runden, biplanen Tabletten mit einem Durchmesser von 12 mm, einem Gewicht von jeweils 500 mg und einer Härte von 100 bis 130 N verpreßt.

In wäßrigem Medium zerfallen diese Tabletten innerhalb von 1-2 Minuten in die einzelnen Pellets.

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der obenstehend beschriebenen Methode in der Blattrührerapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 10 sowie in Figur 3 wiedergegeben.

**Tabelle 10:**

| Zeit (min) | Freigesetztes Tramadolsaccharinat in % der Gesamtdosis an Wirkstoff |
|------------|---|
| 0          | 0   |
| 30         | 8   |
| 120        | 22  |
| 240        | 46  |
| 300        | 57  |
| 480        | 86  |
| 600        | 102   |

**Beispiel 11:**

Die Herstellung der Pellets erfolgt gemäß Beispiel 2.

200 g dieser Pellets (800 - 1250  $\mu\text{m}$ ) werden in der Wirbelschicht (Aeromatic, Strea 1) mit einer wässrigen Dispersion der nachstehenden Zusammensetzung bei einer Produkttemperatur von 35 bis 40°C bis zu einer Gewichtszunahme von 20 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets) überzogen. Dieser Überzugsauftrag entspricht einem Polymerauftrag von 15 Gew.-% (bezogen auf das Gewicht der Ausgangspellets). Die überzogenen Pellets werden 10 Minuten bei 45°C im Wirbelschichtgerät getrocknet.

## Wäßrige Dispersion für 200 g Pellets:

|                                 |         |
|---------------------------------|---------|
| Kollicoat® RS 30 D              | 100,0 g |
| Propylenglykol                  | 3,0 g   |
| Talkum                          | 7,0 g   |
| <u>Demineralisiertes Wasser</u> | 90,0 g  |
| Gesamt:                         | 200,0 g |

358 mg mit einem Retardüberzug versehene Pellets enthalten 149 mg Tramadolsaccharinat, entsprechend einer Dosierung von 100 mg Tramadolhydrochlorid.

Das Freisetzungsprofil wurde gemäß der oben angegebenen Methode in der Körbchenapparatur bestimmt und ist in der nachfolgenden Tabelle 11 wiedergegeben.

Tabelle 11:

| Zeit (min) | Freigesetztes<br>Tramadolsaccharinat in %<br>der Gesamtdosis an<br>Wirkstoff |
|------------|--|
| 0          | 0  |
| 30         | 6  |
| 120        | 37   |
| 180        | 54   |
| 240        | 61   |
| 300        | 71   |
| 480        | 76   |
| 600        | 92   |
| 720        | 98   |

Figur 3 zeigt eine Auswahl unterschiedlicher Freisetzungsprofile für den Wirkstoff Tramadolsaccharinat aus Extrusionspellets, die aus wässriger Dispersion überzogen wurden. In Abhängigkeit von der Filmzusammensetzung und der Filmschichtdicke lassen sich geeignete Wirkstoff-Freisetzungsprofile für eine Formulierung zur einmaligen Applikation pro Tag bzw. zur zweimaligen Applikation pro Tag erzielen, sowie die Freisetzungskinetik von einer Kinetik 1. Ordnung zu einer Kinetik 0. Ordnung verschieben. Dies zeigt die große Vielfalt an erzielbaren Wirkstoff-Freisetzungsprofilen wobei nur handelsübliche Polymerdispersionen in der vom Hersteller empfohlenen Verarbeitung ohne weitere Maßnahmen oder besondere Zusatzstoffe eingesetzt werden.

**Patentansprüche:**

1. Mit wenigstens einem retardierenden Überzug versehene Tramadol-Darreichungsform enthaltend den Wirkstoff Tramadol als Tramadolsaccharinat und ggf. weitere Hilfsstoffe.
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz zumindest teilweise *in situ* gebildet worden ist.
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung des Salzes ein wasserlösliches, pharmazeutisch verträgliches Salz des Tramadols, vorzugsweise das Tramadolhydrochlorid mit einem wasserlöslichen, pharmazeutisch verträglichen Salz des Saccharins, vorzugsweise des Natrium-, Kalium-, Kalzium- oder Ammoniumsalzes, besonders bevorzugt des Natriumsalzes umgesetzt worden ist.
4. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 zur oralen Applikation.
5. Darreichungsform gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form von Tabletten, Kapseln oder Suspensionen vorliegt.
6. Darreichungsform gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Wirkstoffkristallen oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt oder in hydrophiler bzw. lipophiler Flüssigkeit, vorzugsweise homogen suspendiert, besonders bevorzugt in Form von Säften oder Oraldispersionen, vorliegt.
7. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Granulate oder Pellets eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, vorzugsweise im Bereich von 0,5 bis 2 mm aufweisen.

8. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotabletten einen Durchmesser von 0,5 bis 5 mm, vorzugsweise 1 bis 3 mm, besonders bevorzugt 1 bis 2 mm aufweisen.
9. Darreichungsform gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffkristalle, Mikropartikel, Mikropellets oder Mikrokapseln einen Durchmesser von 10 µm bis 1 mm, vorzugsweise 15 µm bis 0,5 mm, besonders bevorzugt 30 µm bis 200 µm aufweisen.
10. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug auf einem wasserunlöslichen ggf. modifizierten natürlichen oder synthetischen Polymeren oder auf einem natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Wachs oder Fett oder Fettalkohol oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser Komponenten basiert.
11. Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als wasserunlösliches Polymeres ein Poly(meth)acrylat, bevorzugt ein Poly(C<sub>1-4</sub>)-Alkyl(meth)acrylat, ein Poly(C<sub>1-4</sub>)-dialkylamino-(C<sub>1-4</sub>)alkyl(meth)acrylat und/oder deren Copolymer, besonders bevorzugt ein Polyethylacrylatmethylmethacrylat-Copolymeres mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 2 : 1 (Eudragit NE30D<sup>®</sup>), ein Polyethylacrylatmethylmethacrylat-trimethylammonioethylmethacrylatchlorid-Copolymeres mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 : 0,1 (Eudragit RS30D<sup>®</sup>), ein Polyethylacrylatmethylmethacrylattrimethylammonioethylmethacrylatchlorid-Copolymeres mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 : 0,2 (Eudragit RL30D<sup>®</sup>) oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Komponenten eingesetzt worden ist.
12. Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als wasserunlösliches Polymeres ein Cellulosederivat, vorzugsweise Alkylcellulose, besonders bevorzugt Ethylcellulose oder ein Celluloseester, vorzugsweise Celluloseacetat eingesetzt worden ist.

13. Darreichungsform gemäß Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß das/die Polymere(n) aus wäßrigem Medium, vorzugsweise aus wäßriger Latex bzw. Pseudolatexdispersion eingesetzt worden ist.
14. Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Polymeres ein Gemisch enthaltend Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon, vorzugsweise aus wäßriger Pseudolatexdispersion eingesetzt worden ist.
15. Darreichungsform gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Wachs Carnaubawachs, Bienenwachs, Glycerinmonostearat, Glycerinmonobehenat (Compritol ATO888<sup>®</sup>), Glycerinditripalmitostearat (Precirol ATO5<sup>®</sup>), mikrokristallines Wachs oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Komponenten, vorzugsweise durch Schmelzüberzugsverfahren aufgetragen worden ist.
16. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das/die Polymer(e) in Kombination mit einem üblichen Weichmacher eingesetzt worden ist.
17. Darreichungsform gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Weichmacher ein lipphiler Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C<sub>6</sub>-C<sub>40</sub> und einem aliphatischen Alkohol mit C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, vorzugsweise Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Dibutylsebacat oder Diethylsebacat, ein hydrophiler oder lipphiler Ester der Zitronensäure, vorzugsweise Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat oder Acetyltriethylcitrat, Polyethylenglycole, Propylenglycol, Ester des Glycerins, vorzugsweise Triacetin, Myvacet<sup>®</sup> (acetylierte Mono- und Diglyceride, C<sub>23</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> bis C<sub>25</sub>H<sub>47</sub>O<sub>7</sub>), mittelkettige Triglyceride (Miglyol<sup>®</sup>), Ölsäure oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Weichmacher eingesetzt worden ist.
18. Darreichungsform gemäß Anpruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher in Mengen von 5 bis 50 Gew-%., vorzugsweise 10 bis 40 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew-%, bezogen auf das/die Polymer(e) eingesetzt ist.

19. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine retardierende Matrix aufweist.
20. Darreichungsform gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix hydrophiles Matrixmaterial, vorzugsweise Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze, ganz besonders bevorzugt Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Salze, Amide und/oder Ester enthält.
21. Darreichungsform gemäß Anspruch 19 oder 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix als hydrophobes Matrixmaterial, vorzugsweise Polymere, Wachse, Fette, langkettige Fettsäuren, Fettalkohole oder entsprechende Ester oder Ether oder deren Gemische, besonders bevorzugt Mono- oder Diglyceride von C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub>-Fettsäuren und/oder C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub>-Fettalkoholen und/oder Wachse oder deren Gemische enthält.
22. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen magensaftresistenten Überzug, aufweist.
23. Darreichungsform gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß der magensaftresistente Überzug aus Schellack, Polymethacrylsäuremethacrylat-Copolymer mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L<sup>®</sup>), Polymethacrylsäuremethacrylat-Copolymer mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 (Eudragit S<sup>®</sup>), Polymethacrylsäureethylacrylat-Copolymer mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L30-D55<sup>®</sup>) Polymethacrylsäuremethacrylatmethacrylat mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 7 : 3 : 1 (Eudragit FS<sup>®</sup>), Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat oder aus einer Mischung aus wenigstens zwei dieser Komponenten, ggf. auch in

Kombination mit Poly(meth)acrylaten, vorzugsweise Eudragit NE30D® und/oder Eudragit RL30D® und/oder Eudragit RS30D® besteht.

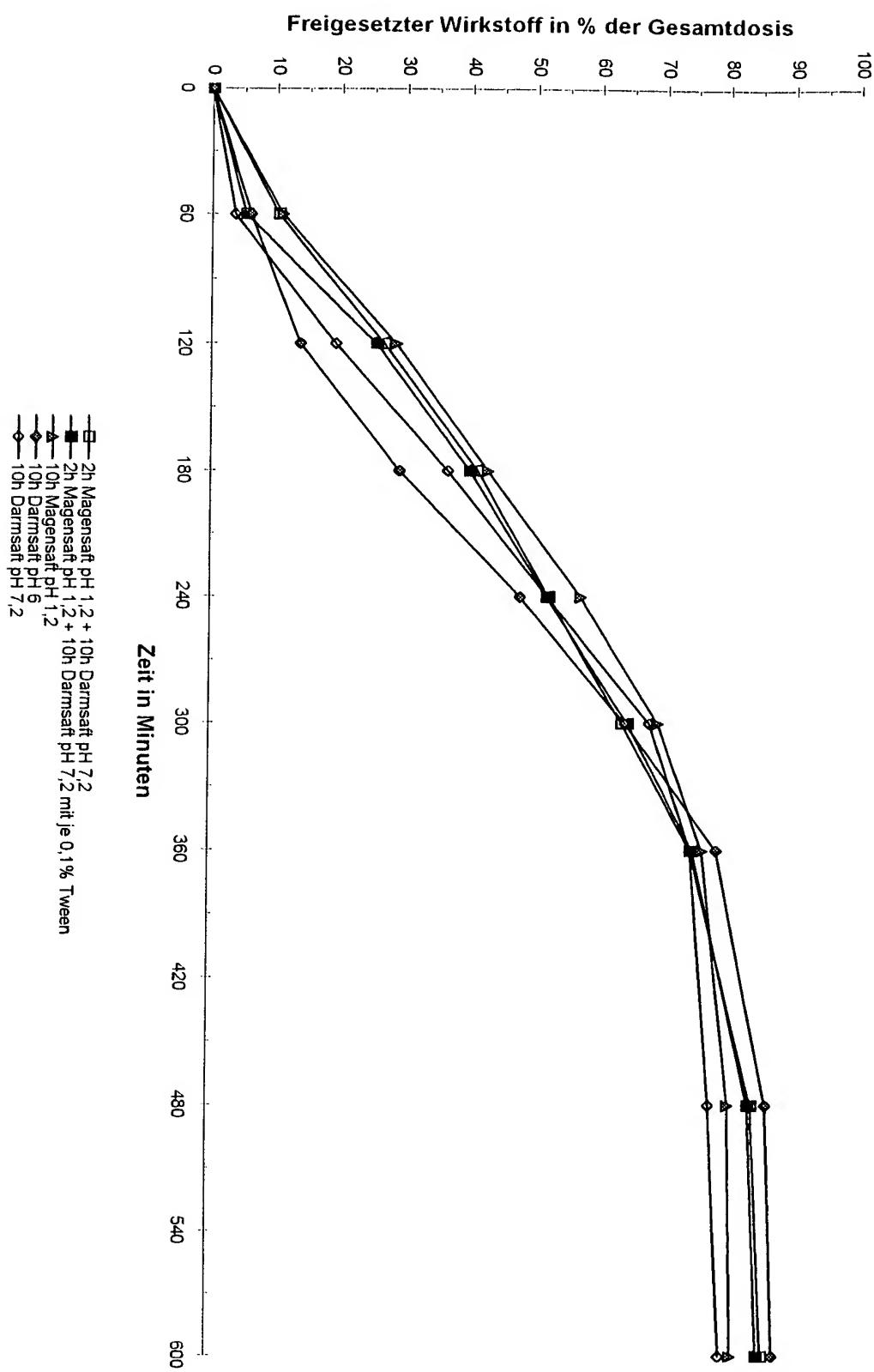
24. Darreichungsform gemäß einem Ansprüche 1 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Tramadol neben seiner retardierten Form auch in seiner unretardierten Form vorliegt.
25. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein lagerstabiles Freisetzungprofil für den Wirkstoff Tramadol unmittelbar nach der Herstellung aufweist.
26. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß der Überzug aus wäßrigen Medien aufgebracht worden ist, und daß der Überzug nach der üblichen Trocknung nicht getempert worden ist.
27. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 26 für eine einmalige Applikation pro Tag, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 bis 1200 mg, vorzugsweise 20 bis 1000 mg, besonders bevorzugt 100 bis 800 mg Tramadol enthält.
28. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 26 für eine zweimalige Applikation pro Tag, dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 bis 600 mg, vorzugsweise 10 bis 500 mg, besonders bevorzugt 50 bis 400 mg Tramadol enthält.
29. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Bekämpfung von Schmerzen.
30. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Harninkontinenz.
31. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Husten.

32. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen.
33. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Depressionen.
34. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch.
35. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Gastritis.
36. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung Diarrhoe.
37. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von cardiovaskulären Erkrankungen.
38. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.
39. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von seelischen Erkrankungen.
40. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Behandlung von Epilepsie.

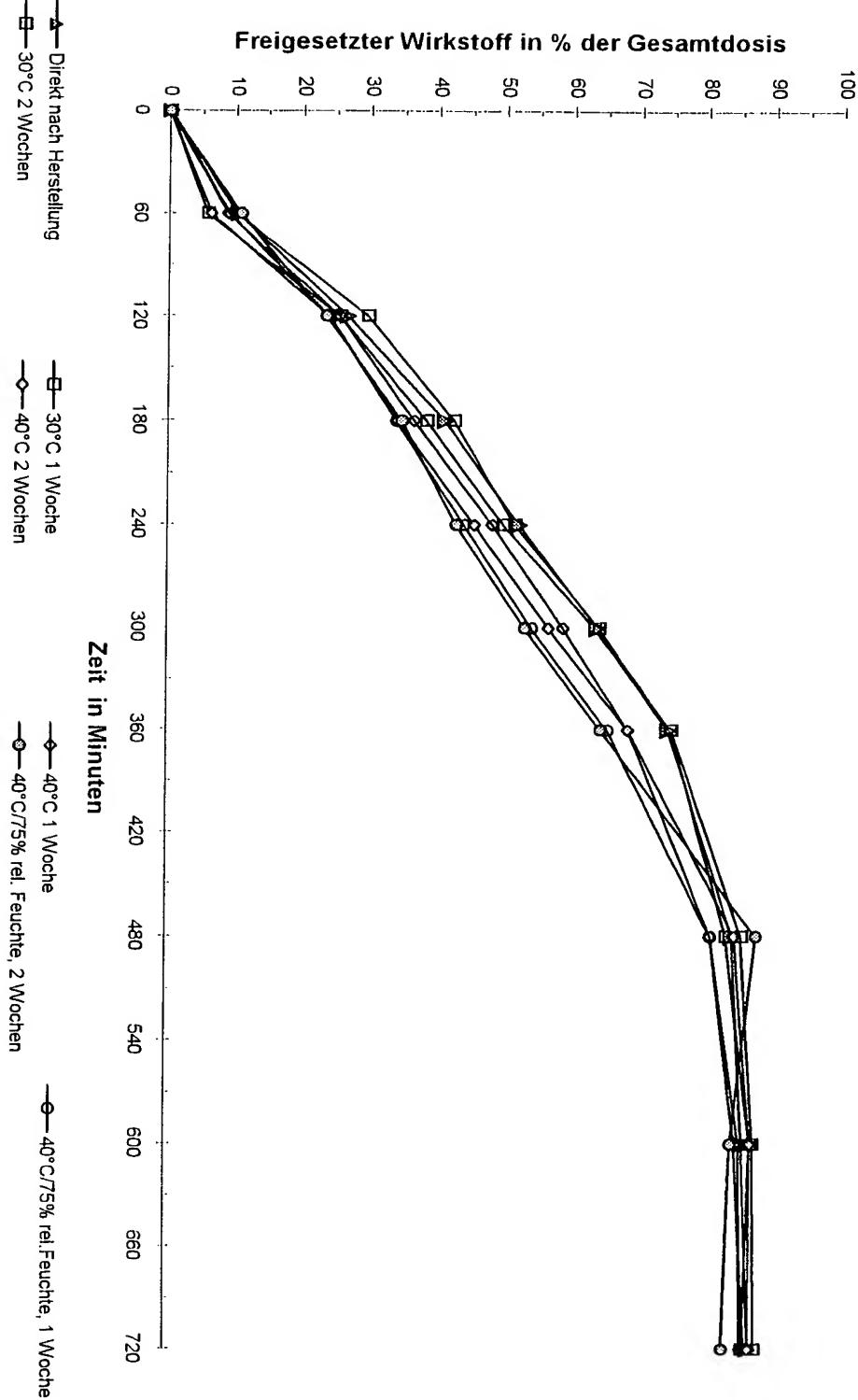
**Zusammenfassung:**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine durch einen Überzug retardierte Tramadol-Darreichungsform enthaltend den Wirkstoff Tramadol als Tramadolsaccharinat und ggf. weitere Hilfsstoffe.

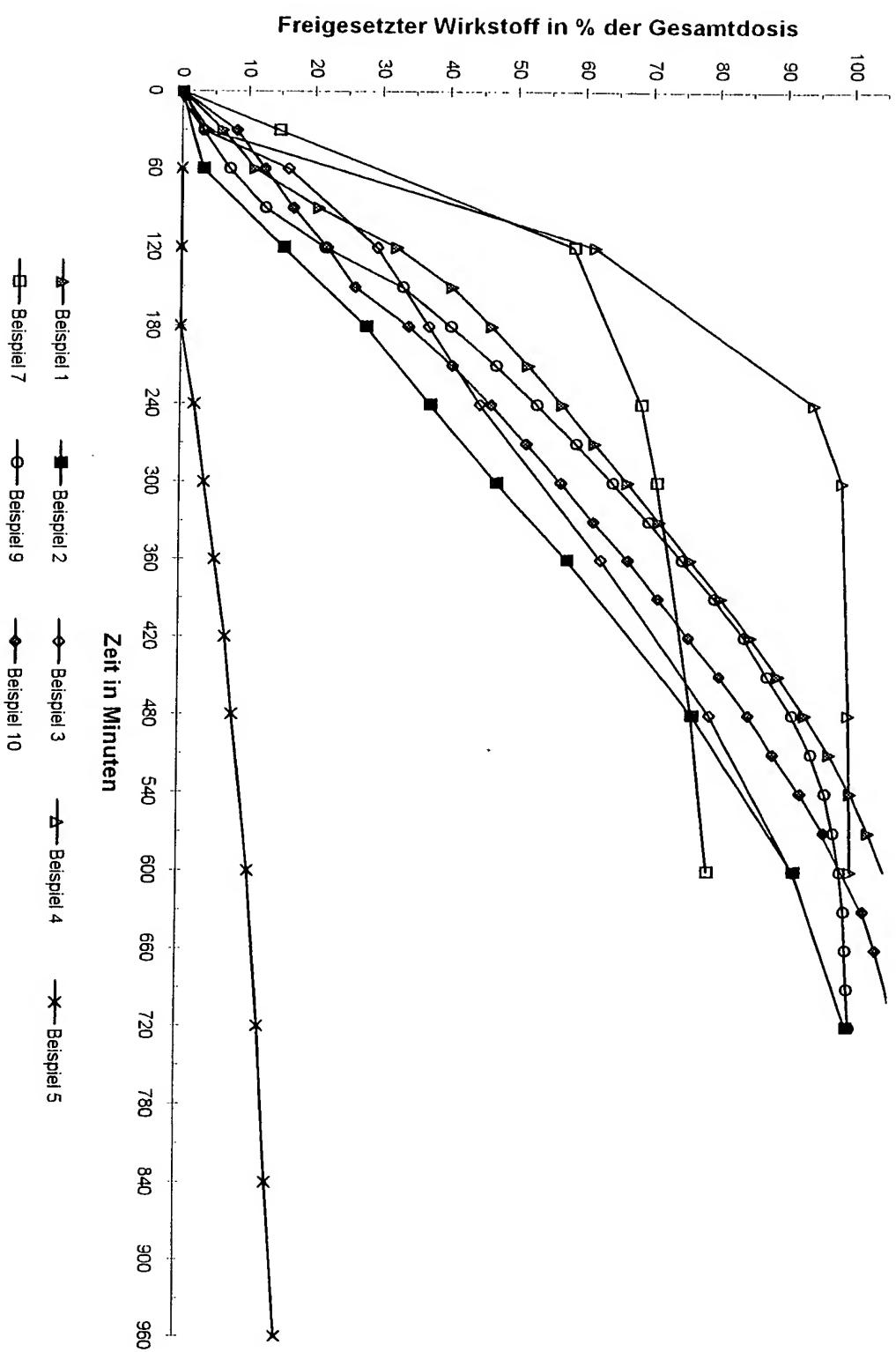
G3011  
Figur 1



G3011  
Figur 2



G3011  
Figur 3



G3011  
Figur 4

